

Flache Arzneizubereitung zur Applikation und Freisetzung von Buprenorphin oder einer pharmakologisch vergleichbaren Substanz in der Mundhöhle und Verfahren zu ihrer Herstellung

Publication number: DE19652188

Publication date: 1998-06-18

Inventor: CREMER KARSTEN DR (DE); LUESEN HENRIK DR (DE)

Applicant: LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)

Classification:

- international: A61K9/00; A61K9/20; A61K9/70; A61K31/485; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/70; A61K31/485; (IPC1-7): A61K31/485

- european: A61K9/00M18D; A61K9/20K; A61K9/70; A61K31/485

Application number: DE19961052188 19961216

Priority number(s): DE19961052188 19961216

Also published as:



WO9826780 (A3)



WO9826780 (A2)



EP0949925 (A3)



EP0949925 (A2)



EP0949925 (A0)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of DE19652188

The invention concerns a solid medicament preparation which can decompose in aqueous media and has a flat-, foil-, paper- or wafer-type presentation for the application and release of active substances in the buccal cavity. The invention is characterized in that it contains buprenorphine, an active substance which is pharmacologically comparable thereto, or a therapeutically suitable salt of buprenorphine or of the pharmacologically comparable active substance.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 196 52 188 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
A 61 K 31/485

⑯ Aktenzeichen: 196 52 188.2
⑯ Anmeldetag: 16. 12. 96
⑯ Offenlegungstag: 18. 6. 98

DE 196 52 188 A 1

⑯ Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, 56567
Neuwied, DE

⑯ Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑯ Erfinder:
Cremer, Karsten, Dr., 53119 Bonn, DE; Lueßen,
Henrik, Dr., 56579 Rengsdorf, DE

⑯ Entgegenhaltungen:
DE 27 46 414 A1
US 46 73 679
Drug. Dev. Ind. Pharm. 21 (17), 2013-2019 (1995);

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Flache Arzneizubereitung zur Applikation und Freisetzung von Buprenorphin oder einer pharmakologisch vergleichbaren Substanz in der Mundhöhle und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑯ Eine feste, in wässrigen Medien zerfallsfähige Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle ist gekennzeichnet durch einen Gehalt an Buprenorphin, einem dem Buprenorphin pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Buprenorphins oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes.

Beschreibung

Vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneizubereitung zur Applikation von Buprenorphin oder pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen im Bereich der Mundhöhle bzw. der Mundschleimhaut. Sie betrifft insbesondere eine Zubereitung, die flach und als folien-, papier- oder oblatenartige Darreichungsform ausgestaltet ist.

Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE-OS 27 46 414 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff, Bindemittel und weiteren Hilfsstoffen beschreibt, bei dem aufgrund homogenen Dicke, Dichte und Breite ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis besteht. Die Vorteile der kontinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beschreibt DE-PS 36 30 603 ein flächiges Trägermaterial z. B. in Form eines Trennpapiers mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach Vorzer teilung in Dosiereinheiten vom Trägermaterial dosisweise abziehbar ist.

Die Praktikabilität des flachen Formates im allgemeinen sowie die Vorteile bei der Herstellung der Darreichungsform und bei der Dosierung unter ihrer Anwendung wurden im Stand der Technik erkannt. Darüber hinaus lassen sich weitere Vorteile solcher Darreichungsformen ableiten, wie etwa die Bedruckbarkeit einer relativ großen Fläche auf der Arzneiform im Verhältnis zu ihrem Gewicht, womit die Einnahmesicherheit erhöht werden kann, wie auch die Möglichkeit der diskreten Einnahme, ohne daß Flüssigkeit zur Verfügung steht.

Trotz dieser klaren Vorteile haben sich solche Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt. Offensichtlich reicht für viele Hersteller von Pharmazeutika der Nutzen gegenüber konventionellen Darreichungsformen nicht aus, um Produkte dieser Art mit den gebräuchlichen Wirkstoffen zu entwickeln und deren arzneimittelrechtliche Zulassung zu betreiben. Darüber hinaus können vorhandene Produktionsmaschinen und existierendes Know-how für diese neuartigen Produkte nicht genutzt werden; ein hoher Investitionsbedarf würde entstehen. Trotz der oben beschriebenen Vorteile von flächen- film- oder papierartigen Darreichungsformen ist der therapeutische und/oder wirtschaftliche Nutzen bei der Verabreichung von gängigen, auch peroral applizierbaren Wirkstoffen im Vergleich zu konventionellen Tabletten anscheinend nicht so groß, daß er die Kosten der Umstellung auf diese Darreichungsformen rechtfertigen würde.

Zu den Wirkstoffen, dies sich nur wenig für eine perorale Verabreichung eignen, zählt das in der Schmerztherapie seit Jahren erfolgreich eingesetzte Opiat Buprenorphin. Nach peroraler Applikation ist es kaum bioverfügbar, d. h. erscheint nur in einem sehr geringen Ausmaß von wenigen Prozent der eingenommenen Dosis im Blutkreislauf (McQuay & Moore, in: Buprenorphine, Hrsg. Cowan & Lewis, New York 1995). Der Grund für die mangelnde Bioverfügbarkeit liegt vermutlich im weitgehenden Abbau der Substanz während der ersten Leberpassage nach der gastrointestinalen Resorption ("First-pass Effekt"). Eine Möglichkeit, den First-pass-Effekt bei der oralen Verabreichung zu umgehen, besteht darin, den Wirkstoff bereits an der Mundschleimhaut zur Resorption zu bringen. Wirkstoff, welcher hier ins Blut übertritt, muß nicht als erstes das Pfortadersystem und damit in konzentrierter Form die den Wirkstoff metabolisierende Leber passieren, um in den zentralen Körperkreislauf zu gelangen. Voraussetzung für eine buccale oder sublinguale Applikation ist jedoch die ausrei-

chende Permeabilität der oralen Mucosa für den Wirkstoff unter Berücksichtigung der notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs ab. Da Buprenorphin in sehr geringen Dosen wirksam ist und außerdem die erforderlichen physikochemischen Charakteristika besitzt, ist die buccale oder sublinguale Applikation sehr attraktiv.

Tatsächlich befinden sich – zumindest in Deutschland – neben den injektablen Darreichungsformen keine perorale, sondern nur sog. Sublingualtabletten mit Buprenorphin im Handel (Temgesic® sublingual). Diese Tabletten würdigen zwar – wenn auch vorwiegend durch die Einnahmeverordnung, denn nur diese, nicht die Tablette an sich, legt die sublinguale Gabe nahe – die Tatsache, daß eine sublinguale Applikation des Wirkstoffes der perorale vorzuziehen ist; sie bieten jedoch ein für den Anwendungszweck mit erheblichen Nachteilen behaftetes Vehikel. Hierzu gehört zunächst die nicht unbedeutliche Zerfallzeit, die bei gepressten Tabletten selbst unter günstigen Voraussetzungen mindestens einige Minuten beträgt, bei den im Handel erhältlichen Buprenorphin-Tabletten in der Regel etwa 5 bis 10 Minuten. Für Patienten mit starken, akuten Schmerzen bedeutet diese Zerfallzeit eine unerwünschte Verzögerung des Wirkstoffeintritts, bei einer Substitutions- oder Entwöhnungstherapie dagegen eine zeitliche Belastung des medizinischen Personals, welches die bestimmungsgemäße Verwendung der Tabletten überwachen und eine mißbräuchliche Wiederentnahme der unzerfallenen Tabletten aus dem Mund verhindern muß. Weitere Nachteile der Tablette sind das Fremdkörpergefühl im Mund während der Zerfallzeit, aber auch die große Variabilität beim Ausmaß der sublingualen Absorption, die dadurch verursacht wird, daß der Wirkstoff beim oder nach dem Zerfall der Tablette überwiegend keinen direkten Kontakt zur Mundschleimhaut hat, sondern in den Speichel freigesetzt wird; der Speichel kann sich aber mehr und weniger zufällig über eine sehr variable Zeit in der Mundhöhle befinden, bevor er geschluckt wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Schaffung von Arzneizubereitungen auf der Basis von und mit den allgemeinen Vorteilen von flachen, film- oder papierartigen Wirkstoffträgern, welche durch die Kombination mit einem speziellen Wirkstoff noch zusätzliche therapeutische und/oder wirtschaftliche Vorteile gegenüber Arzneizubereitungen desselben Wirkstoffes auf der Basis konventioneller Darreichungsformen wie etwa Tabletten aufweist. Darüber hinaus ist es ebenso die Aufgabe der Erfindung, eine Applikationsform für Buprenorphin bereit zustellen, die den Wirkstoff in der Mundhöhle freisetzt, ohne die im Stand der Technik beschriebenen Nachteile zu besitzen.

Die Aufgabe wird entsprechend den Merkmalen des Anspruchs dadurch gelöst, daß eine Arzneizubereitung auf der Basis eines flächigen, folien-, papier- oder oblatenartigen Wirkstoffträgers bereitgestellt wird, welche als Wirkstoff Buprenorphin bzw. eines seiner therapeutisch geeigneten Salze oder eine therapeutisch vergleichbare Wirksubstanz enthält. Eine Arzneizubereitung nach Anspruch 1 ist, wie im folgenden dargelegt werden soll, einer konventionellen Darreichungsform zur Verabreichung von Buprenorphin sowohl unter wirtschaftlichen als auch unter therapeutischen Gesichtspunkten weit überlegen und eignet sich insbesondere einerseits zur Analgesie bei starken Schmerzzuständen, andererseits zur Therapie der Opiat oder Cocainabhängigkeit im Sinne einer Substitutionstherapie oder eines Entwöhnungsprogrammes.

Die Arzneizubereitung nach Anspruch 1 kann bei der Applikation direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt gebracht werden. Durch die flächige Ausgestaltung befindet

sich sofort nach der Applikation etwa die Hälfte der ohnehin großen Oberfläche der Darreichungsform unmittelbar auf der Mucosa. Das freigesetzte Buprenorphin findet also für den Eintritt in den Körper zwei besonders günstige Faktoren vor, nämlich eine kurze Diffusionsstrecke und eine große Diffusionsfläche. Hierdurch wird der Anteil an Buprenorphin herabgesetzt, der verschluckt wird, was bei vielen anderen Wirkstoffen nicht sonderlich problematisch wäre. Bei Buprenorphin jedoch ist das Verschlucken von Wirkstoff möglichst zu vermeiden oder herabzusetzen, da verschlucktes Buprenorphin aus den dargelegten Gründen unwirksam bleibt. Bereits bei der einfachsten erfundungsgemäßen Ausgestaltung und mit einer Zerfallzeit von wenigen Minuten nach Applikation oder nach dem Einbringen in wässrige Medien wird sich daher die Überlegenheit eines buprenorphinhaltigen Films gegenüber einer buprenorphinhaltigen Tablette zeigen.

Ein verbesserter Kontakt der erfundungsgemäßen Arzneizubereitung mit der Mundschleimhaut läßt sich durch die Auswahl der Hilfsstoffe herbeiführen. Von bestimmten pharmazeutisch gebräuchlichen, oral applizierbaren Hilfsstoffen ist bekannt, daß sie schleimhauthaftende Eigenschaften besitzen. Beispiele für solche mucoadhäsiven Substanzen sind Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Tragant, Alginsäure, Gelatine, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose und Gummi Arabicum. Darüber hinaus ist von verschiedenen nicht mucoadhäsiven Stoffen bekannt, daß sie in bestimmten Mischungsverhältnissen ebenfalls mucoadhäsive Eigenschaften ausbilden. Ein Beispiel für ein solches Gemisch ist Glycerinmonooleat/Wasser im Verhältnis 84 : 16 (Engström et. al., Pharm. Tech. Eur. 7 [1995], Nr. 2, S. 14-17).

Im Falle der Verwendung mucoadhäsiver Hilfsstoffe ist ein zwei- oder mehrschichtiger Aufbau der Darreichungsform der erfundungsgemäßen Arzneizubereitung zu bevorzugen. Hierbei kann vermieden werden, daß die Zubereitung verschiedene Schleimhautpartien miteinander verklebt, was zu erheblichen Mißempfindungen bei der Anwendung führen würde. Außerdem ist in einem solchen Fall ein Aufbau zu bevorzugen, dessen nicht mucoadhäsive Schicht eine relativ geringere Permeabilität gegenüber dem Wirkstoff als die mucoadhäsive Schicht besitzt. Hierdurch kann vermieden werden, daß durch die Freisetzung in den Speichel der Mundhöhle statt zur Schleimhaut Wirkstoffverluste eintreten.

Erfundungsgemäße Arzneizubereitungen sind auch solche, die neben dem Wirkstoff Buprenorphin oder einem diesem pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff noch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten. Eine solche Zubereitung kann in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft sein. Zum einen ist es eine anerkannte Methode zur Behandlung mehrerer gleichzeitig auftretender Symptome oder Zustände, eine fixe Wirkstoffkombination in einem Medikament zu verabreichen. Hierzu lassen sich beliebige, therapeutisch sinnvolle Wirkstoffe in die erfundungsgemäße Zubereitung einarbeiten. Zum anderen ist die erfundungsgemäße Kombination eines Opiatwirkstoffes mit einer anderen Substanz, welche die spezifischen Risiken einer Opiatverabreichung reduzieren kann, besonders sinnvoll und vorteilhaft. So lassen sich beispielsweise – gegebenenfalls partielle- Opiantagonisten wie etwa Nalbuphine, Naloxon oder Naltrexon mit dem Opiatwirkstoff kombinieren, was zur Folge hat, daß die Sucht- bzw. Gewöhnungsgefahr durch die wiederholte Verabreichung der Zubereitung dadurch verringert wird, daß sich die Dosis nicht steigern läßt, ohne gleichzeitig eine Steigerung des antagonistischen Effektes im Kauf zu nehmen. Von der Wahl eines geeigneten Antagonisten sowie des Dosisverhältnisses in der Zubereitung wird der Erfolg dieser

Strategie abhängen.

Wenn auch Buprenorphin – gegebenenfalls in Form eines seiner therapeutisch akzeptablen Salze – der am meisten bevorzugte Wirkstoff ist, betrifft die Erfindung auch solche 5 Wirkstoffe, die dem Buprenorphin pharmakologisch ähnlich oder vergleichbar sind, da die beschriebenen Vorteile der Erfindung, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaße, auch hier zum Tragen kommen können. Insbesondere sind weitere geeignete Wirkstoffe, die hier auch als "pharmakologisch ähnlich oder vergleichbar" bezeichnet sind, solche, die 10 den Opiaten oder Opioiden zuzurechnen sind, da viele von ihnen nicht nur pharmakodynamisch, sondern auch pharmakokinetische Ähnlichkeiten mit Buprenorphin aufweisen, also eine relativ niedrige Dosis, eine gute Membrangängigkeit 15 und einen hohen First-Pass-Effekt. Insbesondere bevorzugt sind Morphin- oder Dihydromorphinderivate sowie Substanzen aus der Methadon und aus der Fentanylgruppe.

Um einer mißbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung keinen Vorschub zu leisten, wird die erfundungsgemäße Arzneizubereitung in der Regel dosisweise vorzerteilt und voneinander separiert in einer geeigneten Verpackung vorliegen, so daß zur Entnahme einer Dosiseinheit jeweils nur diese entnehmbar gemacht wird, wie etwa im Falle einer Blisterpackung, in welcher jede Dosiseinheit 20 in einem Tiefziehnapf einzeln eingesiegelt ist. Im Rahmen von Programmen zur Behandlung der Opiat- oder Cocainabhängigkeit kann es jedoch auch sinnvoll sein, z. B. den betreuenden Ärzten die Zubereitung in Form von Verpackungseinheiten anzubieten, in denen sie als unzerteiltes 25 blatt- oder bandförmiges Material vorliegt, von welchem sich die Dosisinheiten zum Zwecke der Applikation abteilen lassen. Dies erleichtert eine Massenapplikation und gibt den verabreichenden Ärzten die Möglichkeit, unterschiedliche Dosisinheiten je nach Dosisbedarf aus einem und demselben Material abzuteilen.

Da von der erfundungsgemäßen Arzneizubereitung ein gegenüber bekannten Zubereitungen erhöhtes Ausmaß der Bioverfügbarkeit zu erwarten ist, muß die Dosierung gegebenenfalls angepaßt werden. Im Falle des Buprenorphins 30 wird die analgetische Einzeldosis bei 0,1 bis 1 mg liegen, in der Suchttherapie bzw. Substitutionstherapie jedoch möglicherweise deutlich höher.

Die Herstellung der Arzneizubereitung erfolgt erfundungsgemäß in mehreren Schritten. Zur Herstellung des 35 bahnförmigen Ausgangsmaterials, aus dem zuletzt entweder die Einzeldosen oder aber ganze Verpackungseinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden, sind zwei grundlegende Verfahrensvarianten geeignet. Die erste Gruppe von Verfahren umfaßt jene, bei denen mit wässrigen bzw. lösemittelhaltigen Flüssigkeiten teilweise höherer Viskosität ein Band oder eine Prozeßfolie gleichmäßig beschichtet und anschließend einem Trocknungsprozeß unterworfen wird. Hierzu wird zunächst die Beschichtungsmasse hergestellt, wozu mindestens ein wasserlösliches, zur Filmbildung befähigtes Polymer, der oder die Wirkstoffe und eine geeignete, verdampfbare Flüssigkeit innig gemischt werden müssen. Bedarfsweise können weitere Hilfsstoffe wie zerfallmodifizierende Polymere, Weichmacher, Füllstoffe, texturvermittelnde Substanzen, Pigmente, Farbstoffe, 45 Geschmackskorrigentien, Löslichkeitsvermittler, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Glättungsmittel, Mattierungsmittel, Zerfallbeschleuniger etc. eingearbeitet werden. Alternativ läßt sich das bahnförmige Ausgangsmaterial durch thermoplastische Formung, d. h. ohne Zuhilfenahme von Flüssigkeiten herstellen. Hierzu gehören alle Hot-Melt-Beschichtungs- und alle Extrusionsverfahren. Eine Voraussetzung ist in diesem Fall, daß das zur Filmbildung befähigte Polymer oder Polymerge misch thermoplastisch form-

bar ist. Die erforderlichen Zutaten werden gemischt und unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme durch Extrudieren, Blasen oder durch Beschichten von Bändern oder Folien geformt und nach dem Erstarren der weiteren Verarbeitung zugeführt. Für die Herstellung von erfindungsgemäßen Zubereitungen mit mehrschichtigem Aufbau eignen sich entsprechend modifizierte Verfahren, wobei es unerheblich ist, ob mehrere bahnförmige Materialien gleichzeitig oder nacheinander hergestellt und zusammengefügt werden.

5

10

Patentansprüche

1. Feste, in wässrigen Medien zerfallsfähige Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Buprenorphin, einem dem Buprenorphin pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Buprenorphins oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes.
2. Arzneizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch den Zusatz eines haftungsvermittelnden Hilfsstoffes oder Hilfsstoffgemisches mit bio- bzw. mucoadhäiven Eigenschaften ausgerüstet ist.
3. Arzneizubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht bio- bzw. mucoadhäive Eigenschaften besitzt.
4. Arzneizubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die nicht bio- bzw. mucoadhäive Schicht eine im Vergleich zur bio- bzw. mucoadhäiven Schicht geringere Permeabilität gegenüber dem Wirkstoff besitzt.
5. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält.
6. Arzneizubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß weiterer Wirkstoff vorhanden ist, der geeignet ist, eine Abhängigkeit von Opiaten zu verhindern, abzumildern oder zu verzögern.
7. Arzneizubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß weiterer Wirkstoff zumindest partiell als Opiatantagonist agieren kann.
8. Arzneizubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie Nalbuphin, Naloxon oder Naltrexon enthält.
9. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als unzerteiltes, blatt- oder bandförmiges Material vorliegt, von welchem sich Dosiseinheiten zum Zwecke der Applikation abteilen lassen.
10. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie dosisweise vorzerteilt vorliegt.
11. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pro Dosiseinheit einen Wirkstoffgehalt aufweist, der zur Analgesie geeignet ist.
12. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pro Dosiseinheit einen Wirkstoffgehalt aufweist, der zur Opiat- oder Cocain-Substitutionstherapie geeignet ist.
13. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen An-

sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt der oder die Wirkstoffe zusammen mit einem wasserlöslichen, zur Filmbildung befähigten Polymer in einem geeigneten, hydrophilen Lösemittel, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer gelöster bzw. suspensierter Hilfsstoffe, gelöst wird, daß in einem zweiten Schritt die Lösung bzw. Suspension in einem kontinuierlichen Verfahren mit gleichmäßiger Dicke auf ein Band oder eine Prozeßfolie aufgetragen wird, wo sie in einem dritten Schritt vom Lösemittel weitgehend befreit wird, wodurch ein blatt- oder bandförmiges Ausgangsmaterial entsteht, aus dem im vierten Schritt die Dosis- oder Mehrdoseneinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden.

14. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt der oder die Wirkstoffe zusammen mit einem wasserlöslichen, thermoplastischen, zur Filmbildung befähigten Polymer, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer Hilfsstoffe, unter Einwirkung von Wärme und/oder Druck zu einem blatt- oder bandförmigen Ausgangsmaterial ausgeformt wird, aus dem in einem zweiten Schritt die Dosis- oder Mehrdoseneinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden.

15. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere gleichzeitig oder nacheinander hergestellte blatt- oder bandförmige Ausgangsmaterialien zu einem mehrschichtigen Material zusammengefügt werden, aus dem die Dosis oder Mehrdoseneinheiten abgeteilt werden.